

Creatine-containing comprises neurotransmitter and alpha-liponic acid useful for treating muscular dystrophy and for preventing obesity in muscular dystrophy sufferers

Publication number: DE19830768 (A1)

Publication date: 2000-01-13

Inventor(s): SEYERL JOACHIM [DE]

Applicant(s): SUEDEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF [DE]

Classification:

- international: **A61K31/385; A61K31/405; A61K31/385; A61K31/403;** (IPC1-7): A61K31/195

- European: A61K31/385; A61K31/405

Application number: DE19981030768 19980709

Priority number(s): DE19981030768 19980709

Abstract of DE 19830768 (A1)

A creatine-containing formulation also comprises a neurotransmitter and alpha -liponic acid, plus optional ingredients selected from L-carnitine, coenzyme-Q10 and other physiologically active components. A creatine-containing formulation comprises: (1) enough creatine and/or a corresponding salt to provide a daily dose of 0.1-10 g; (2) enough of at least one neurotransmitter or neurotransmitter precursor to give a daily dose of 2-8 g; and (3) enough alpha -liponic acid to give a daily dose of 0.3-3 g. The following optional ingredients may be present: (1) enough L-carnitine or its salts to give a daily dose of 0.8-1 g; (2) enough coenzyme-Q10 to give a daily dose of 50-150 mg; (3) up to 40 wt. %, based on the entire composition of other physiologically active components; and/or (4) up to 20 wt. % formulating agents. An Independent claim is included for preparation of the compositions.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 30 768 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 31/195

⑲ Aktenzeichen: 198 30 768.3
⑳ Anmeldetag: 9. 7. 1998
㉑ Offenlegungstag: 13. 1. 2000

DE 198 30 768 A 1

⑦① Anmelder:
SKW Trostberg AG, 83308 Trostberg, DE

⑦② Erfinder:
Seyerl, Joachim, Dr., 83370 Seeon, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Kreatin-enhaltende Formulierung und Verfahren zu deren Herstellung**

⑤⑦ Beschrieben wird eine Kreatin-enhaltende Formulierung, bestehend aus Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, mindestens einem Neutrotransmitter oder einem seiner Vorstufen, und α -Liponsäure. Neben diesen drei Hauptbestandteilen, die in Mengen enthalten sind, wie sie Tagesdosen von 0,1 bis 10 g für Kreatin, 2 mg bis 8 g für den Neutrotransmitter und 0,3 bis 3 g für die α -Liponsäure entsprechen, kann die beanspruchte Formulierung noch zusätzlich 0,8 bis 1 g L-Carnitin oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze, das Koenzym Q 10 in einer Tagesdosis-Menge von 50 bis 150 mg sowie ggf. bis zu 40 Gew.-% an weiteren physiologisch aktiven Zusätzen und bis zu 20 Gew.-% an üblichen Formulierungs-Hilfsmitteln enthalten. Diese Formulierung, die durch einfaches Abmischen der jeweiligen Komponenten vorzugsweise bei Raumtemperatur hergestellt wird, ist vorzugsweise zur Behandlung von Dystrophien und Atrophien der Skelettmuskulatur geeignet.

DE 198 30 768 A 1

Beschreibung

Kreatin ist eine körpereigene Substanz, die in großer Menge (ca. 120 g bei einem Körpergewicht von 70 kg) im Muskel- und Nervengewebe (besonders im ZNS) vorkommt und in Form seines Stoffwechselprodukts Phosphokreatin eine Energiereserve des Muskels und des Gehirns darstellt. Kreatin wird in der Leber und in der Bauchspeicheldrüse synthetisiert, ein Teil wird aber auch mit der Nahrung aufgenommen. Bei der Versorgung der Muskel mit chemischer Energie wird aus Kreatin zunächst Phosphokreatin gebildet, das dann an der Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) beteiligt ist. Die im ATP gespeicherte Energie wird im Muskelgewebe in mechanische Energie umgewandelt. Zur Ausscheidung wird Kreatin im Organismus in Kreatinin umgewandelt, das im Harn ausgeschieden wird (ca. 2 g/Tag). Im Nerven- und Herzmuskelgewebe scheint Kreatin eine prophylaktische und therapeutische Wirkung bei ischämischen Zuständen zu besitzen, wie sie z. B. durch Infarktgeschehen oder bei anderen Sauerstoffdefizit-zuständen auftreten.

Kreatin ist also nicht nur eine körpereigene Substanz, sondern auch ein bekanntes Nahrungsergänzungsmittel mit wertvollen physiologischen Eigenschaften. Da Kreatin seit über hundert Jahren als Bestandteil der Muskelsubstanz bekannt ist, der dem Muskel als Energiequelle dient, und darüber hinaus in einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten gezeigt werden konnte, daß die Einnahme von Kreatin zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann, wird Kreatin auch zur Leistungssteigerung bei Sportlern eingesetzt. Kreatin führt dabei tatsächlich zu beachtlichen Kurzzeitleistungssteigerungen, vor allem bei Spitzensportlern, aber auch bei untrainierten Personen.

Da Kreatin sich zum allergrößten Teil in den Muskeln findet, war es nicht überraschend, daß primäre und sekundäre Muskelerkrankungen auch mit einer Alteration des Kreatinstoffwechsels einhergehen. Auch gibt es wissenschaftliche Erkenntnisse, daß die Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von Kreatin vermehrt Insulin freisetzt. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Muskelzelle und regt die Proteinsynthese an. Insulin vermindert aber auch die Protein-Abbaurate. Daneben ist es lange bekannt, daß Patienten mit Muskeldystrophien eine verminderte Konzentration von Kreatin/Phosphokreatin im Muskelgewebe sowie eine erhöhte Ausscheidungsrate von Kreatinin im Urin aufweisen (Milhorat 1952). So werden bei muskeldystrophischen Erkrankungen Kreatin- und ATP-Spiegel beobachtet, die nur ungefähr 2/3 der Normalwerte erreichen.

Muskeldystrophien bilden eine große Gruppe unter den genetisch bedingten Erkrankung, die vor allem mit Defekten der Zellmembranstruktur einhergehen. Das Fortschreiten der Krankheitsbilder verläuft im allgemeinen sehr progressiv und endet in Abhängigkeit vom jeweiligen Syndrom in einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Verlust der Muskelfunktionen. Bislang ist keine Therapie bekannt, mit der die Krankheitsursachen nachhaltig bekämpft werden könnten; die Möglichkeiten der Gentherapie sind noch auf Tierversuche beschränkt. Bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne kann aber durch den Einsatz von Steroiden wie z. B. Prednison oder Deflazacort das Eintreten der vollständigen Gehunfähigkeit hinausgezögert werden, was aber auch mit Nebenwirkungen verbunden sein kann, da von Steroiden bekannt ist, daß sie z. T. sehr stark immunsuppressiv wirken. Auch Operationen führen nur bedingt zu Erfolgen, ermöglichen erkrankten Kindern aber immerhin, eingeschränkt zu stehen oder zu gehen.

Als mögliche Ursachen der Muskeldystrophien werden einerseits ein Verlust von Kreatin über sarkolemmale Defekte, andererseits eine verminderte Aufnahme von exogen zugeführtem bzw. endogen synthetisiertem Kreatin in die Muskulatur diskutiert.

Ein prophylaktischer oder therapeutischer Einsatz von Kreatin in den unterschiedlichsten Applikationsformen (oral, intravenös u. a.) setzt eine hohe Bioverfügbarkeit voraus. Diese ist für Kreatin, aber nicht immer in ausreichendem Maße gegeben, weshalb die unterschiedlichen Applikationsformen und Anwendungsfälle auch unterschiedliche Darreichungsformen notwendig machen und wobei die Löslichkeit, die Resorbierbarkeit und vor allem die daraus resultierende physiologische Wirksamkeit im Vordergrund stehen.

In der Vergangenheit wurden zwar einige Versuche unternommen, um dem Körper Kreatin auch zu therapeutischen Zwecken zuzuführen, doch war dies mit zu großen Nachteilen verbunden:

Aus der WO 94/02 127 ist bspw. eine Zusammensetzung bekannt, mit deren Hilfe die Leistungsfähigkeit der Muskeln bei Säugern mit normalem Kreatinstoffwechsel gesteigert werden soll. Dazu werden täglich mindestens 15 g Kreatin u. a. oral verabreicht, was mit zusätzlichen Nahrungsstoffen wie Fetten, Kohlenhydraten, Aminosäuren, Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen geschehen kann. Mit der bevorzugt empfohlenen Tagesdosis von 15 bis 30 g Kreatin soll der Hauptnachteil der bis dahin bekannten Kreatinapplikationen, nämlich die zu geringe Menge, überwunden werden. Die Validierung eines erhöhten Kreatinspiegels im Muskelgewebe erfolgte durch Gewebsbiopsien an Langstreckenläufern nach einwöchiger Verabreichung von täglich 20 bis 30 g Kreatin.

Nachteilig bei dieser Vorgehensweisen ist tatsächlich die sehr hohe Tagesdosis an Kreatin, die bei Probanden mit normalen Kreatinspiegel mit 15 bis 30 g nachweislich eine starke Nierenbelastung verursacht und zur Ausscheidung von überschüssigem Kreatin in kristalliner Form mit dem Harn führt. Daneben werden bei einer Verabreichungsdauer von max. 7 Tagen aber auch lediglich vorübergehend erhöhte Kreatinspiegel erreicht, die nach Absetzen der zusätzlichen Kreatinzufuhr relativ rasch auf die Ausgangswerte absinken, ohne eine nachhaltige Steigerung der Muskelleistungsfähigkeit zu bewirken.

Eine spezielle Diät, ein Nahrungsergänzungsmittel oder gar ein Vitamin, das gezielt die Symptome einer Muskeldystrophie verbessern könnte, ist somit bislang nicht bekannt und so beschränken sich die Empfehlungen auf eine ausgeglichene Ernährung und die Vermeidung von Übergewicht.

Letzteres ist vor allem von Bedeutung, da die Patienten aufgrund eines drastisch gesenkten Energieumsatzes bei meist normaler Kalorienaufnahme zur Fettleibigkeit neigen, was nicht zuletzt auch psychische Probleme aufwirft.

Als geeignete Behandlungsmittel bei Übergewicht und Fettleibigkeit sind verschreibungspflichtige Produkte (obesity drugs) wie z. B. Fenfluramin im Einsatz. Als natürliche Produkte sind vor allem Carnitin, α -Liponsäure und Salze der Brenztraubensäure, die sog. Pyruvate, zu nennen.

Carnitin zählt zu den nicht-essentiellen Aminosäuren und wird in der Sporternährung erfolgreich als Stoffwechselaktivator zur Verbesserung der Fettverbrennung eingesetzt. Daneben zeigen Studien, daß Carnitin erfolgreich die Blutfette

wie z. B. Triglyceride reduzieren kann. Da Carnitin natürlicherweise an der Passage von Fettsäuren durch die Zellmembran der Mitochondrien beteiligt ist und auch den muskulären Glykogenspiegel unter Körperbelastung aufrecht erhält, ist Carnitin auch zu den wichtigen Verbindungen des Energiehaushaltes zu rechnen.

Von der α -Liponsäure wie auch den Pyruvaten allgemein ist neben ihrem positiven Beitrag zur Körperfettreduzierung aber auch bekannt, daß sie das Immunsystem stärken und antioxidative Eigenschaften entfalten können. Darüber hinaus dient die α -Liponsäure der Diabetesvorsorge.

Zur Behandlung von psychischen Erkrankungen wie z. B. Depressionen, aber auch als sog. psychische Aufheller werden therapeutisch insbesondere Neurotransmitter eingesetzt, die natürlicherweise als Botenstoffe zwischen den Verzweigungen von Nervenzellen, den sog. Dendriten, fungieren und so aktiv für die Reizweiterleitung von Nervenzelle zu Nervenzelle sorgen. Bekannte Vertreter dieser Neurotransmitter sind insbesondere das Cholin und das Taurin.

Cholin, vor allem aber das Acetylcholin sind bioaktive Substanzen der sog. cholinergischen Neuronen, die für die so wichtigen Gehirn- und Körperfunktionen wie Gedächtnisleistung, Denken, Gefühlsempfindungen und Schmerz sowie Muskelkoordinierung, Gleichgewicht, Bewegungen und die Muskelarbeit mitverantwortlich sind. Cholin wird außerdem bei der Behandlung bestimmter Depressionserscheinungen erfolgreich eingesetzt. Die nicht-proteinogene Aminosäure Taurin wird vom Körper aus Cystein gebildet und in der Leber zur Taurocholsäure, die emulgierend auf Blutfette wirkt. Das Taurin selbst ist eng verknüpft mit der Entwicklung des ZNS und beeinflußt außerdem als Osmoregulator den Transport zweiwertiger Metallionen. Sehr wahrscheinlich ist auch dessen Wirkung als inhibierender Neurotransmitter oder Neuromodulator. Dem Taurin werden zudem cardioprotektive und antioxidative Effekte zugeschrieben.

Aber auch für bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe ist nachgewiesen, daß sie als Neurotransmitter wirken können; in diesem Zusammenhang ist vor allem das Hypericin, ein Inhaltsstoff des Johanniskrautes (*Hypericum perforatum*), zu nennen.

Hypericin wird zumeist als Extrakt mit Gehalten von 0,3 Gew.-% bei Depressionen eingesetzt. Es verhindert den physiologischen Abbau von Neurotransmittern im Gehirn, wobei es als Monoamin-Oxidase-(MAO-) Hemmer wirkt.

Es hat sich somit die Aufgabe gestellt, eine Kreatin-enthaltende Formulierung bereitzustellen, die die vorteilhaften Eigenschaften sowohl des Kreatins als auch der Neurotransmitter oder einer deren Vorstufen und der α -Liponsäure in sich vereinigt. Diese Hauptbestandteile, aber auch alle anderen an der Gesamtformulierung beteiligten Wirkstoffe, sollen körpereigen oder natürlichen Ursprungs sein, leicht zugänglich, gut verarbeitbar und lagerstabil sein; die Formulierung in ihrer Gesamtheit soll leicht wasserlöslich und damit auch gut resorbierbar sein, um so das genannte vorteilhafte Wirkungsspektrum der Einzelkomponenten voll entfalten zu können.

Auch soll die Formulierung ein breites Spektrum an Applikationsformen ermöglichen und sich positiv auf die Compliance der Patienten auswirken.

Die Aufgabenstellung umfaßt darüber hinaus ein Verfahren zur Herstellung der genannten Formulierung.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer Kreatin-enthaltenden Formulierung bestehend aus

- a) Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 0,1 bis 10 g,
- b) mindestens einem Neurotransmitter oder einem seiner Vorstufen, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 2 mg bis 8 g, und
- c) α -Liponsäure in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 0,3 bis 3 g, sowie
- d) ggf. L-Carnitin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 0,8 bis 1 g,
- e) ggf. Koenzym Q 10, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 50 bis 150 mg,
- f) ggf. bis zu 40 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung an weiteren physiologisch aktiven Zusätzen, und
- g) ggf. bis zu 20 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung an üblichen Formulierungs-Hilfsmitteln.

Überraschend konnten mit den beanspruchten Kombinationsmöglichkeiten nicht nur die geforderten Eigenschaften der Formulierung, wie gute Verarbeitbarkeit und Lagerstabilität erreicht werden; es wurden neben den erwartet positiven Auswirkungen insbesondere bei fettleibigen Patienten auch völlig unerwartet die Einzelwirkungen der Komponenten dahingehend überadditiv ergänzt, daß Muskelkraft und Leistungsfähigkeit von muskeldystrophisch und -atrophisch erkrankten Patienten signifikant gesteigert werden können, wobei keinerlei Nebenwirkungen auftreten.

Damit konnte in diesem Ausmaß aufgrund der bislang bekannten Eigenschaften der Einzelkomponenten in den gängigen Formulierungen überhaupt nicht gerechnet werden.

Insbesondere kann festgestellt werden, daß die von der bisher einzig Erfolg versprechenden Behandlungsmethode bei Muskeldystrophien, der Verabreichung von Steroid-Derivaten, bekannte immunsuppressive Nebenwirkung bei der Applikation der erfindungsgemäßen Formulierung nicht auftritt und die Progression der Krankheitsverläufe deutlich verlangsamt bzw. das gesamte Krankheitsbild signifikant verbessert werden kann.

Für die vorliegende Erfindung ist es entscheidend, Kreatin oder eines seiner Salze als eine Hauptkomponente einzusetzen, wobei bevorzugt Kreatinpyruvat als Komponente a) in der Formulierung enthalten sein soll.

Als Komponente b) werden vorzugsweise Neurotransmitter oder deren Vorläufer eingesetzt, die aus der Reihe Taurin, Hypericin, ein Extrakt aus *Hypericum perforatum*, Cholin, 5-Hydroxytryptophan und L-Tyrosin oder ein physiologisch unbedenkliches Salz davon ausgewählt werden.

Dabei soll das Taurin in einer Menge von 0,5 bis 1 g, das Hypericin in Mengen von 3 bis 6 mg, Cholin zu 1 bis 3 g, 5-Hydroxytryptophan zu 50 bis 200 mg und das L-Tyrosin in einer Menge von 4 bis 8 g eingesetzt werden.

Selbstverständlich können neben den als Komponente a) und b) genannten Einzelsubstanzen auch alle beliebigen Mischungen davon verwendet werden.

Dasselbe gilt auch für die Komponente d), das Carnitin, wobei als dessen Salz bevorzugt dessen Tartrat, Fumarat, Magnesiumcitrat und Hydrochlorid in der Formulierung enthalten sein kann.

Generell können die Komponenten a) bis e) in allen beanspruchten Mengenvarianten an der Formulierung beteiligt

sein, zwingend erforderlich sind aber gemäß vorliegender Erfindung ausschließlich die Komponenten a), b) und c).

Falls für spezielle Anwendungsfälle zusätzlich die Komponenten f) und g) herangezogen werden, sind als weitere physiologisch aktive Zusätze bevorzugt Zucker, Süßstoffe, Vitamine sowie Spurenelemente und hier insbesondere Alkali- und Erdalkalimetalle, Bor, Eisen, Zink und Kupfer sowie deren Salze wie Citrate, Lactate, Fumarate, Succinate, Orotate, Gluconate, Picolinate, Glycerophosphate, Orthophosphate und/oder Proteine oder Proteinhydrolysate zu empfehlen.

Hilfsstoffe wie Methylcellulosen, SiO₂, Stearate, Lösevermittler, Aromastoffe und Konservierungsmittel sind typische Vertreter der Formulierungs-Hilfsmittel, wie sie die Erfindung ebenfalls als fakultative Bestandteile vorsieht.

Neben der beanspruchten Formulierung beinhaltet die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zu deren Herstellung, das in sehr einfacher Weise durchgeführt werden kann: Die jeweils verwendeten Komponenten werden nämlich bei Temperaturen zwischen -10 und + 80°C miteinander vermischt, wobei sich insbesondere Temperaturen zwischen 10 und 50°C besonders eignen. In Abhängigkeit von den gewählten Einzelbestandteilen kann die Beteiligung von Löse- oder Verdünnungsmitteln wie Alkohole, Ether, Ketone, Ester, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe von Vorteil sein, was die Erfindung ebenfalls vorsieht.

Als Nahrungsergänzungsmittel kann die Gesamtformulierung nicht nur die erwartete Wirkungsweise, wie bspw. die Körperfettreduzierung, entfalten. Die beanspruchte Formulierung kann insbesondere gemäß vorliegender Erfindung vorzugsweise für die Behandlung von Myopathien des Skelettmuskels herangezogen werden, worunter insbesondere Formen von Atrophien und Dystrophien zu verstehen sind.

Besonders positive Effekte sind mit der Gesamtformulierung bei der Behandlung von Syndromen vom Typ Duchenne, Becker-Kiener und der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie möglich; bei Erkrankungstypen wie Limb-Girdle, Kugelberg-Welander sowie Werdnig-Hoffmann ist die Verwendung der vorliegenden Formulierung ebenso therapeutisch sinnvoll, wie bei neuromuskulären Erkrankungen, Inaktivitätsmuskelatrophien und Altersmuskelatrophien.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die beanspruchte Formulierung überraschend gute Ergebnisse bei myopathischen Erkrankungen zeigt, was sich insbesondere auf eine verbesserte Kohlenhydrat-Verwertung, eine positivere Grundeinstellung der Patienten und eine deutlich gesteigerte Muskelkraft und anhaltende Leistungsfähigkeit zurückführen läßt.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Formulierung ist deren breites Applikationsspektrum: So kann sie natürlich ohne Probleme in Tabletten-, Pastillen- und Kapselform verabreicht werden; aber auch in Getränken wie bspw. Säften und Tees, Getreide-, Müsli- und Schokoriegeln sowie in Joghurts, als Kau- und Lutschgummis können die Komponenten zugeführt werden.

Entscheidend ist in jedem Fall die Gewährleistung einer einfachen und anhaltenden Kreatinaufnahme in die Muskelzellen.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen typische Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Formulierung.

Beispiele:

Die Einzelkomponenten der nachfolgenden Formulierungen wurden bei Raumtemperatur trocken abgemischt und vor der Applikation in 250 ml Flüssigkeit gelöst.

Beispiel 1 als Fruchtsaft)

Kreatin-Monohydrat	2 000 mg
Taurin	500 mg
α-Liponsäure	500 mg
Inulin	2 000 mg
Erdbeeraroma	

Beispiel 2 (als Tee)

Kreatinpyruvat	5 000 mg
Carnitin	500 mg
Taurin	500 mg
Cholin	500 mg
α-Liponsäure	500 mg
Johanniskraut-Extrakt (entsprechend 0,3 Gew.-% Hypericin)	300 mg
Saccharose	200 mg

Patentansprüche

1. Kreatin-enthaltende Formulierung bestehend aus
 - a) Kreatin und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 0,1 bis 10 g,
 - b) mindestens einem Neurotransmitter oder einem seiner Vorstufen, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 2 mg bis 8 g, und
 - c) α-Liponsäure in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 0,3 bis 3 g, sowie
 - d) ggf. L-Carnitin oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze, in einer Menge entsprechend einer

DE 198 30 768 A 1

Tagesdosis von 0,8 bis 1 g,

e) ggf. Koenzym Q 10, in einer Menge entsprechend einer Tagesdosis von 50 bis 150 mg,

f) ggf. bis zu 40 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung an weiteren physiologisch aktiven Zusätzen, und

g) ggf. bis zu 20 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung an üblichen Formulierungs-Hilfsmitteln.

2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Kreatin-Salz Kreatinpyruvat enthält. 5
3. Formulierung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Neurotransmitter(-Vorstufe) 0,5 bis 1 g Taurin, 3 bis 6 mg Hypericin, ein Extrakt aus *Hypericum perforatum*, 1 bis 3 g Cholin, 50 bis 200 mg 5-Hydroxytryptophan und 4 bis 8 g L-Tyrosin, eines deren physiologisch unbedenklicher Salze oder Mischungen davon enthält. 10
4. Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als L-Carnitin-Salz das Tartrat, Fumarat, Magnesiumcitrat und Hydrochlorid oder beliebige Mischungen daraus enthalten sind.
5. Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weitere physiologisch aktive Zusätze, Zucker, Süßstoffe, Vitamine, Spurenelemente insbesondere aus der Gruppe Alkali- und Erdalkalimetalle, Bor, Eisen, Zink und Kupfer sowie deren Salze wie Citrate, Lactate, Fumarate, Succinate, Orotate, Gluconate, Picolinate, Glycerophosphate, Orthophosphate und/oder Proteine oder Proteinhydrolysate enthält. 15
6. Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Formulierungshilfsmittel Hilfsmittel wie Methylcellulosen, SiO₂, Stearate, Lösevermittler, Aromastoffe und Konservierungsmittel enthalten sind.
7. Verfahren zur Herstellung der Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Komponenten a), b) und c) sowie ggf. eine oder mehrere der Komponenten d) bis g) bei Temperaturen zwischen -10 und + 80°C mischt. 20
8. Verfahren nach den Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Herstellung im Temperaturbereich von 10 bis 50°C vornimmt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Herstellung in Gegenwart eines Löse- oder Verdünnungsmittels wie Alkohole, Ether, Ketone, Ester, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe durchführt. 25
10. Verwendung der Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Behandlung von Myopathien der Skelettmuskulatur. 30

30

35

40

45

50

55

60

65